

Immunoteràpia anti- β amiloide per prevenir i/o combatre l'Alzheimer

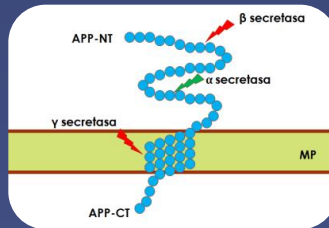
Marta Ginestà Serra, Universitat Autònoma de Barcelona

ALZHEIMER

Què és? Malaltia multifactorial que causa pèrdua de memòria i disminució cognitiva.

Causas: atrofia neuronal progressiva, acumulació pèptid β amiloide (β A) en plaques senils, cabdells proteïna tau.

β A42: pèptid insoluble principal component de les **plaques senils**. Es forma per una escissió anòmala de la APP (proteïna precursora amiloide) degut a la β i γ secretasa.



Esquema de la APP. En verd és per on actua la asecretasa (escissió normal) i en vermell l'actuació de la β i γ secretasa (escissió anòmala).

Hipòtesi β A: l'acumulació del pèptid β A és la clau del desencadenament de la malaltia

Augment de la producció i acumulació del pèptid β A42

Oligomerització i dipòsit del β A42 en plaques difuses

Lesió progressiva de les sinapsis i de les neurones

Alteració de l'activitat de kinases i fosfatases

Formació cabdells proteïna tau

Disfunció neuronal generalitzada i mort de cèl·lules amb dèficits de transmissió

DEMÈNCIA

Els tractaments actuals són simptomàtics.

Basats en la pèrdua colinèrgica	Antiinflamatoris	Altres
<ul style="list-style-type: none"> Inhibidors de la colinesterasa: Tacrina (efectes indesitjats) Donepezil 	<ul style="list-style-type: none"> Poden millorar els símptomes i retardar progressió malaltia: Indometacina 	<ul style="list-style-type: none"> Prevenir l'exotoxicitat Factores de creixement (impedir apoptosi neuronal)

IMMUNOTERÀPIA anti β A

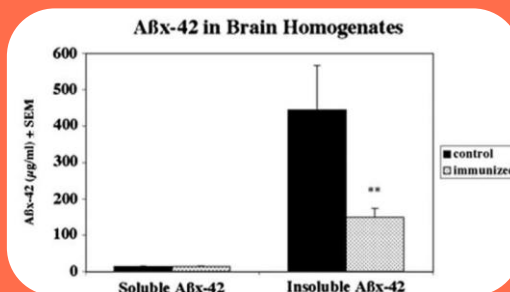
Representa una estratègia potencial per a la reducció de les formes patològiques del pèptid. S'estan provant immunoteràpies actives i passives. L'objectiu de la immunoteràpia és reduir o bloquejar la formació de les **plaques senils**.

IMMUNITZACIÓ ACTIVA

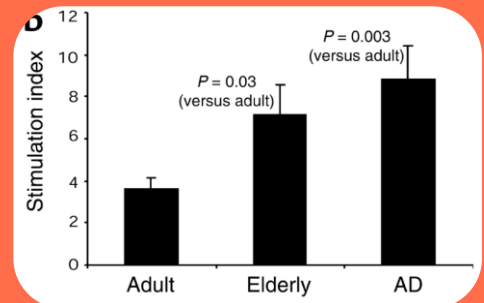
Administració del pèptid o part d'aquest per estimular el sistema immunitari a generar anticossos.

Els resultats en ratolins van ser positius, però al provar-ho en humans un 6% dels pacients va patir **meningoencefalitis** que es creu deguda a la infiltració de cèl·lules T reactives en el SNC.

Tot i això la vacunació amb pacients AD va demostrar una disminució de les plaques senils.



Gràfic on es veu una disminució del nombre de plaques senils insolubles en pacients immunitzats amb el pèptid β A (1).

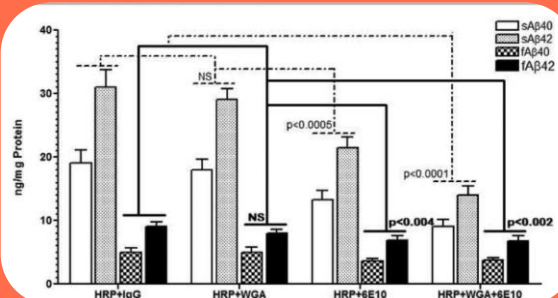


Gràfic on es representa la quantitat de cèl·lules T reactives a partir de l'índex d'estimulació. Es veu com en els pacients amb AD hi ha una quantitat més elevada que no pas en els adults o en els d'edat avançada (2).

Administració d'anticossos anti β A menys invasiva que la immunització activa.

IMMUNITZACIÓ PASSIVA

HRP+IgG és el control. Es veu com quan s'administra l'anticòs (6E10) juntament amb la lectina WGA hi ha una major disminució tan dels pèptids β A40 i β A42 solubles com els fibril·lars (els que tenen tendència a agregar-se) (3).



S'ha provat la **ruta intranasal** en ratolins ja que és una ruta menys invasiva i permet l'accés dels anticossos al SNC sense haver de travessar la BHE.

Els millors resultats s'han obtingut amb l'administració de l'anticòs anti β A conjugat a la lectina WGA

CONCLUSIONS

Tot i que els resultats són prometedors encara queda molt per investigar.

A més, l'agregació del pèptid β A és només una de les causes de l'Alzheimer i podria ser, que tot i evitar-ne l'agregació no s'eviti patir la malaltia.

Referències

- Lemere CA. Developing novel immunogens for a safe and effective Alzheimer's disease vaccine. Prog Brain Res. 2009; 175:83
- Monsego A, et al. Increased T cell reactivity to amyloid β protein in older humans and patients with Alzheimer disease. The journal clinical investigation. 2003; 112(3):415-422.
- Chauhan NB, et al. Wheat germ agglutinin enhanced cerebral uptake of anti- β A antibody after intranasal administration in 5XFAD mice. Vaccine. 2011; 29(44):7631-7637.